

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

OMe:HCl (V), 153-180-19, 23.8° (0.5 MeOH); Ala-Kyn-Gly-OEt·HCl (VI), 145-200-2°, 18.8° (0.5 H₂O). The reduced peptides III-VI were hydrolyzed in 0.2N HCl or 0.5M NaHCO₃ at 100°. In the acid hydrolysis, the γ -hydroxy group labilizes both peptide bonds, but to different extents, with the *N*-terminal amino acid being hydrolyzed more rapidly than the *C*-terminal one. Model compds. contg. no ortho-amino group and a compd. contg. no α -carboxy or α -amino group were synthesized and studied to det. whether groups other than the OH were involved in the preferential cleavage, but no differences in the rates of acid hydrolysis of these compds. were found. A pathway for the acid hydrolysis of the *C*-peptide bond of II and 4-phenylhomoserine, involving the intermediate VII (R¹ = H₂N or H, resp.), was suggested. The acidic cleavage of the *N*-peptide bond was attributed to the labilizing effect of a hydrogen bond between the γ -OH and the *N*-terminal amino group. The effect of the amino group in the basic hydrolysis was postulated to be H bond formation with the γ -OH group, increasing the basicity of the latter. This was substantiated by the observation of H bonding in methyl-(*o*-aminophenyl)carbinol and methylphenylcarbinol by IR methods. The following intermediates and model compds. were prepd. by standard methods: *N*-(3-benzoylpropionyl)glycine Et ester, m. 78°; *N*-(4-phenyl-4-hydroxybutyl)glycine Et ester, m. 113°; PhCH₂O₂CNHCH₂CONHCH₂CH₂CH₂CH₂OH, m. 116-17°; PhCH₂O₂CNHCH₂CONHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, m. 133°; and H₂NCH₂CONHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH·HCl, m. 100°. A mixt. of 60 ml. anhyd. MeOH, 0.6 g. Na, 5.8 g. di-Et acetamidomalonate, and 4.9 g. phenacyl bromide was refluxed 8 hrs. and the crude product hydrolyzed with a mixt. of 50 ml. concd. HCl and 20 ml. AcOH for 6 hrs. at 80° to give 1.5 g. α -amino- β -benzoylpropionic acid (VIII). VIII was treated with PhCH₂O₂CCl, giving α -(carbobenzoxamino)- β -benzoylpropionic acid, m. 128°, which was then converted to the *p*-nitrophenyl ester, m. 224°, treated with Et glycinate hydrochloride to give Et [α -(carbobenzoxamino)- β -benzoylpropionyl]glycinate, m. 153°, and hydrogenated to Et [α -(amino- β -benzoylpropionyl)glycinate] hydrochloride (IX), m. 110°. IX and *p*-nitrophenyl carbobenzoxyalanate gave Et [α -(carbobenzoxalanyl)amino]- β -benzoylpropionylglycinate, m. 135°, which was reduced with NaBH₄ to Et carbobenzoxyalanyl- γ -phenylhomoserinylglycinate; and hydrogenated to give the free peptide, m. 138°. CCIN.

91864q. Synthesis of serine peptides. Heidemann, Eckhart, Nill, Hans, W. (Tech. Hochsch. Darmstadt, Darmstadt, Ger.). *Z. Naturforsch.* B 1969, 24(7), 837-43 (Ger.). Collagen is built up chiefly of tripeptide units of glycine, proline, and another amino acid. Model compds. of the collagen tripeptide sequence were made with serine as the third amino acid. Five of the six possible tripeptides L-Ser-Gly-L-Pro, m. 188-8° (decompn.), $[\alpha]_D^{25} + 85.3^\circ$ (N HCl); L-Ser-L-Pro-Gly, m. 164-6° (decompn.), $[\alpha]_D^{25} + 1.1^\circ$ (0.1N HCl); Gly-L-Ser-L-Pro, m. 188-81° (decompn.), $[\alpha]_D^{25} + 102^\circ$ (0.1N HCl); L-Pro-L-Ser-Gly, m. 218-20° (decompn.), $[\alpha]_D^{25} + 69.5^\circ$ (N HCl); L-Pro-Gly-L-Ser, m. 212-14° (decompn.), $[\alpha]_D^{25} + 68^\circ$ (N HCl), were prepd. by the azide method without masking the hydroxyl group of the serine. Gly-L-Pro-L-Ser, m. 193-5° (decompn.), $[\alpha]_D^{25} + 84.6^\circ$ (0.1N HCl), was obtained only from *tert*-butoxycarbonyl-Gly-L-Pro-L-Ser (Bu₃O-CO-L-Ser). The protecting group was removed by HCO₂H after 15 hrs. at 36°. Difficulties of synthesis of the six tripeptides increase with their order of listing.

91865r. Peptide syntheses with *N*-hydroxycarbamates. Jeschkeit, Hans (Martin Luther Univ., Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Ger.). *Z. Chem.* 1969, 9(7), 266-7 (Ger.). HONHCOEt was used for carbonyl activation in peptide syntheses in lieu of the cyclic diacyl benzyloxy of HONH₂ (Baldwin, 1968) which gave secondary reactions. The synthesis of the Anderson peptide (G. W. Anderson and F. M. Callahan, 1958) is given as an example. BTJC.

91866s. Daunorubicin derivatives. Bouchaudon, Jean; Jolles, Georges (Rhône-Poulenc S.A., Ger.). Offen. 1,811,518 (Cl. C 07d, A 61k), 10 Jul 1969, Fr. Appl. 28, Nov. 1967, 17 pp. The title compds. (I, X = O, R = aminoacyl) were prepd. from daunorubicin (I, X = O, R = H) (II) (prepd. as in Belg. 632,391; CA 61:11296b) and suitably protected amino acid derivatives. I·HCl (0.5 g.) in 100 cc. borate buffer (pH 10), contg. KCl, was treated at 0° under N with 0.001 mole *L*-leucine-*N*-carboxyanhydride in 5 cc. Me₂CO; the mixt. stirred 5 min. at 0°, acidified with *N*-H₂SO₄ to pH 3.5, stirred 15 min., and adjusted to pH 7 with *N*-NaOH to give I (X = O, R = *L*-leucyl) (III) which after purification on silica gel columns and treatment with aq. HCl gave 0.3 g. III·HCl. Similarly prepd. were the following I·HCl (X = O, R = *D*-leucyl) (IV·HCl); *L*-phenylglycyl-*N*-Trityl-*D*-leucine and *N*-hydroxysuccinimide (V) in EtOAc:dioxane

in the presence of dicyclohexylcarbodiimide (VI) gave *N*-trityl-*D*-leucinate of VI of which 1.25 g. and 0.344 cc. NEt₃ was added to 1.39 g. II·HCl in 40 cc. HCONMe₂ (DMF) and the mixt.

stirred 24 hrs. at 20° to give 1.75 g. I (X = O, R = *N*-trityl-*D*-leucyl) (VII). Similarly prepd. was I (X = O, R = *N*-trityl-*L*-phenylalanyl) (VII). VII (1.75 g.) was dissolved in 100 cc. 75% AcOH, the soln. adjusted to pH 7 with 15N·NH₄OH at 0°, filtered, and the filtrate lyophilized to give 71% IV. Similarly prepd. was I·HCl (X = O, R = *L*-phenylalanyl) (V) (27 mg.) was added to 100 mg. II·HCl and 129 mg. Ph₃CNH(CH₂)₃CH₂(NHCPh₂)CO₂H·HNEt₃ in 4 ml. DMF, the mixt. cooled to 0°, 38 mg. VI added, the mixt. stirred 4 hrs. at 0° and 20 hrs. at 20°, filtered, and the filtrate evapd. at 50°/0.3 mm. to give 130 mg. I (X = O, R = *D*-trityl-*L*-lysyl). Treatment with AcOH and NH₄OH as above, followed by aq. HCl, gave 60 mg. I·2HCl (X = O, R = *N*-trityl-*L*-lysyl). H₂NNHCSNH₂ (0.072 g.) was added to 0.53 g. III·HCl in 60 cc. EtOH contg. 2.5% AcOH and the mixt. stirred 4 hrs. at 40° and 13 hrs. at 20° to give 0.555 g. I (X = NNHCSNH₂, R = *L*-leucyl)·HCl. I are antitumor agents with low toxicity.

91867t. Optically active lysine phenoxacetate. Suverkropp, Geertrudes H. (Stamcarbon N. V., Ger.). Offen. 1,814,575 (Cl. C 07c), 10 Jul 1969, Neth. Appl. 16 Dec 1967; 10 pp. Lysine (I) (73.1 g.) in 74.1 g. H₂O is mixed with 76.1 g. PhOCH₂-CH₂OH in 100 g. H₂O, and the mixt. heated to 80° to give I·PhOCH₂CH₂OH (II). (±)-II, (30 g.) in 43.5 g. H₂O (super satd. at 26°) is treated with 8 g. *L*-II 15 min. to ppt. 11.2 g. *L*-II (optical purity 98.1%). *D*-II, (optical purity 95.6%) is similarly obtained from the mother liquors.

91868u. Internal salt of *N*-hydroxy-*N,N,N*-trimethylmethionine with lipotropic properties. Laboratoires Torade, Fr. M. 5,860 (Cl. A 61k, C 07c), 16 Apr 1968, Appl. 07 Jul 1966; 8 pp. The title compd. (I), possessing lipotropic properties, prevents hepatic toxicity in rats following oral administration of CCl₄ in oil. I is prepd. by methylating *N,N*-dimethylmethionine (II). Thus, to 17.7 g. II in 100 ml. abs. EtOH at 50-60° was added 5.6 g. KOH, and the soln. cooled to -10° and treated with 12.6 g. Me₂SO₄ to give 12 g. I, m. 173°. I.p. and oral LD₅₀ of I in the mouse were >5 g./kg. An oral dose of 125 mg./kg. protected rats against 2.5 ml./kg. CCl₄ administered orally in corn oil.

91869v. Tertiary amino acids. Boardman, Franklin (Allied Chemical Corp., U.S.). 3,457,302 (Cl. 260-534; C 07c), 22 Jul 1969, Appl. 27 May 1966; 3 pp. As an improvement over U.S. 2,203,009, in prepg. tertiary amino acids, the addn. product of secondary amine and halo acid is neutralized with 1 mole of alkali metal hydroxide instead of 2. Conditions are arranged to ppt. and filter off the alkali metal halide; evap. volatiles including excess amine; and crystallize the desired product. Thus, 18.9 parts BrCH₂CO₂H and 58.2 parts diallylamine (I) were reacted and treated with 11.2 parts KOH in 200 parts MeOH to give 84% diallylglycine (II), m. 110-12° (tetrahydrofuran). Similarly, I and ClCH₂CO₂H gave 61% II, Bu₃NH and BrCH₂CO₂H gave 97% *N,N*-dibutylglycine (III), m. 130-4° (petroleum ether), and Bu₃NH and ClCH₂CO₂H gave 95% III.

91870p. Cholesteryl- α -amino acids. Aonuma, Shigeru; Kaneko, Hidehiko (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Japan). J. Japan 69 16,891 (Cl. 16-D 819), 25 Jul 1969, Appl. 28 Oct. 1965; 3 pp. Cholic acid (4.1 g.) is dissolved in a mixt. of 2.4 ml. nBu₂ and 20 ml. dioxane, 1 ml. Et chlorocarbonate added at 10°, the mixt. added to 20 ml. *N*-NaOH contg. 1.8 g. *L*-tyrosine, stirred 3 min. in vacuo, the residue dissolved in H₂O, and the soln. acidified with HCl to give 4.2 g. cholesteryl-*L*-tyrosine, m. 232° (dila. EtOH). Similarly prepd. are cholesteryl-leucine, m. 114° (decompn.), and cholesteryl-glutamic acid, m. 98° (decompn.). The products lower the concn. of cholesterol in blood.

91871q. *O*-Ethyl-L-threonine and derivatives. Christensen, Burton G.; Jeanza, William J. (Merck and Co., Inc., Ger.). Offen. 1,816,103 (Cl. C 07c, A 61k, A 23k), 24 Jul 1969, U.S. Appl. 22 Dec 1967; 27 pp. The title compds. MeCH(OEt)CH(NHR')COR' (I), which are useful as chemotherapeutic drugs against coccidiosis, malaria, and gram-pos. bacterial infection in livestock, were prepd. from crotonic acid. Thus, to a suspension of 213 g. Hg(OAc)₂ in 1000 ml. abs. EtOH was added 57.4 g. crotonic acid, and the mixt. heated until all solids dissolved. The soln. was cooled to ppt. 177 g. 2-(acetoxymercurio)-3-ethoxybutyric acid (II), m. 103-5°. II was dissolved in 600 ml. H₂O, 101 g. KBr was added, and the soln. was cooled to 10°;

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c

C 07 d

A 61 k

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 o, 25

12 o, 6

30 h, 2/36

10

11

Offenlegungsschrift 1811 518

21

Aktenzeichen: P 18 11 518.9

22

Anmeldetag: 28. November 1968

43

Offenlegungstag: 10. Juli 1969

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 28. November 1967

33

Land: Frankreich

31

Aktenzeichen: 130018

54

Bezeichnung: Neue Naphthacenderivate und ihre Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Rhone-Poulenc S. A., Paris

Vertreter: Zumstein, Dr. Fritz; Assmann, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. Edith;
Koenigsberger, Dipl.-Chem. Dr. Robert;
Holzbauer, Dipl.-Phys. Robert; Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Bouchaudon, Jean, Morsang-sur-Orge, Essonne;
Jolles, Georges, Scéaux, Hauts-de-Seine (Frankreich)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 1811 518

ORIGINAL INSPECTED

6. 69 909 828/1690

9/120

Dr. F. Zumstein - Dr. E. Assmann
 Dr. R. Koenigsberger
 Dipl. Phys. R. Holzbauer
 Patentanwälte
 München 2, Bräuhausstraße 4/III

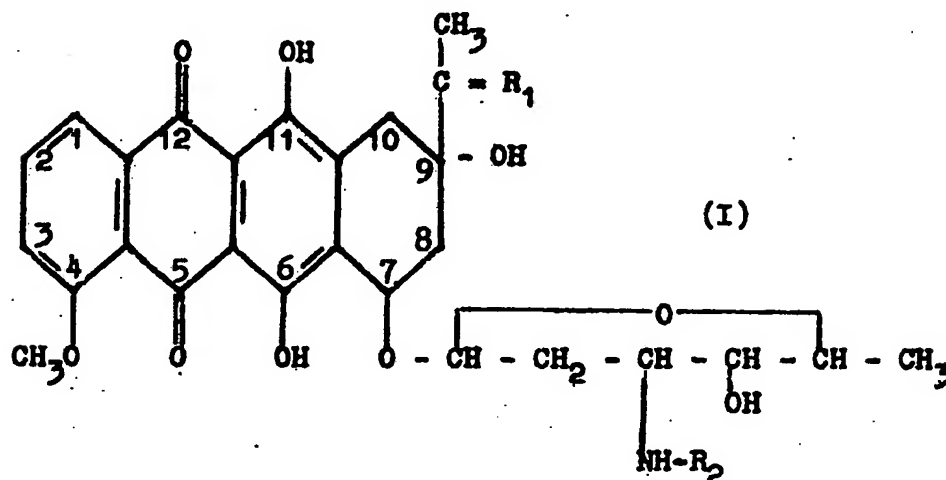
1811518

SC 3231

RHONE-POULENC S.A., Paris / Frankreich

Neue Naphthacenderivate und ihre Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Naphthacenderivate
 der allgemeinen Formel

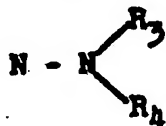


sowie deren Salze und deren quaternäre Ammoniumderivate, die
 Herstellung dieser Verbindungen und die pharmazeutischen Zusam-
 mensetzungen, die sie in Form der Basen, Säuren, Salze oder
 quaternären Ammoniumderivate enthalten.

909828/1690

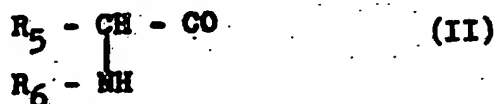
In der obigen Formel I bedeutet

R_1 ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel



wobei R_3 ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Alkanoyl-, Thioalkanoyl-, Aryl-, Aroyl-, Carbamoyl-, Thiocarbamoyl- oder Amidinorest darstellt, wobei diese Reste gegebenenfalls wie im folgenden angegeben substituiert sein können, und R_4 ein Wasserstoffatom bedeutet oder zusammen mit R_3 und dem an ihm gebundenen Stickstoffatom einen Piperazinring bildet, dessen zweites Stickstoffatom durch einen Alkylrest substituiert ist, der seinerseits gegebenenfalls wie nachfolgend angegeben substituiert sein kann, und

R_2 einen Rest der allgemeinen Formel



in der R_5 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, einen Aminoalkylrest, dessen Aminogruppe gegebenenfalls substituiert sein kann, einen Arylrest, einen Aralkylrest, einen Heterocyclylrest oder einen Heterocyclylalkylrest bedeutet und R_6 ein Wasserstoffatom darstellt oder zusammen mit R_5 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bildet.

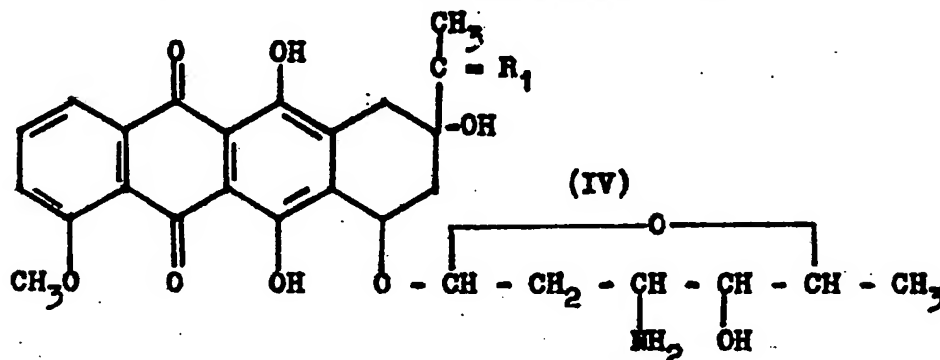
Die an den Resten R_3 und R_4 vorhandenen Substituenten sind vorzugsweise Substituenten mit saurem oder basischem Charakter, die die Löslichkeit der Produkte der allgemeinen Formel I zu verbessern vermögen. Als bevorzugte Gruppen kann man insbesondere die quaternären Ammoniumgruppen und die Sulfonsäuregruppen oder die Reste von Aminosäuren und Peptiden nennen.

Erfindungsgemäß können die Produkte der allgemeinen Formel I nach den folgenden Methoden hergestellt werden:

1. Durch Umsetzung einer Aminosäure der allgemeinen Formel



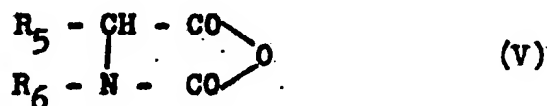
mit einem Naphthacenderivat der allgemeinen Formel



in der R_1 die oben angegebene Bedeutung besitzt, nach allen bekannten in der Peptidchemie angewendeten Methoden.

In allen diesen Verfahren ist es besonders vorteilhaft, die Aminfunktion zu schützen und die Carboxylgruppe der Aminosäure der allgemeinen Formel III zu aktivieren.

a) Man kann beispielsweise gleichzeitig den Schutz der Aminfunktion und die Aktivierung der Carboxylgruppe vornehmen, indem man ein N-Carboxyanhydrid der allgemeinen Formel



in der R_5 und R_6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, durch Umsetzung von Phosgen mit der Aminosäure der allgemeinen Formel III herstellt.

Die Kondensation des Produkts der allgemeinen Formel IV mit dem Produkt der allgemeinen Formel V erfolgt im allgemeinen in wässrigem oder wässrig-organischem auf einen pH-Wert zwischen 8 und 11 abgepuffertem Medium bei einer Temperatur in der Nähe von 0°C.

b) Man kann auch die Aminfunktion oder die Aminfunktionen der Aminosäure der allgemeinen Formel III schützen und dann die Säurefunktion aktivieren.

Die Schutzgruppen der Aminfunktion oder der Aminfunktionen können gegebenenfalls später durch Arbeitgänge, die den Rest des Moleküls nicht beeinflussen, entfernt werden. Vorzugsweise ist die Schutzgruppe ein Trityl- oder tert.-Butyloxycarbonylrest, den man in verdünntem saurem Medium entfernen kann.

Falls die Aminosäure mehrere Aminfunktionen aufweist, kann unter gewissen Bedingungen eine selektive Entfernung der Schutzgruppe der Aminfunktion in α -Stellung zur Carbonylgruppe, die labiler als die Schutzgruppen der anderen Aminfunktionen ist, stattfinden.

Die Säurefunktion kann durch Veresterung mit Hydroxylverbindungen, wie beispielsweise N-Hydroxysuccinimid, p-Nitrophenol, 2,4,5-Trichlorphenol oder 4-Hydroxypiperidin, aktiviert werden. Dieser aktivierte Ester kann gegebenenfalls in situ hergestellt werden.

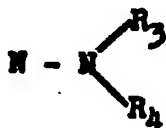
Unter diesen Bedingungen erfolgt die Kondensationsreaktion der aktivierten und geschützten Aminosäure mit einem Produkt der allgemeinen Formel IV in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid, in Anwesenheit eines Carbodiimids, wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, bei einer Temperatur zwischen -15 und +25°C, gege-

benenfalls in Anwesenheit einer organischen Base, wie beispielsweise Triäthylamin.

c) Man kann auch eine Aminosäure der allgemeinen Formel III, deren Aminfunktionen gegebenenfalls wie oben angegeben geschützt sind, mit einem Produkt der allgemeinen Formel IV in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Essigsäureäthylester, Dimethylformamid, Acetonitril oder Methylenchlorid, bei einer Temperatur zwischen 0 und 30°C in Anwesenheit eines Carbodiimids, wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, kondensieren.

Das als Ausgangssubstanz verwendete Naphthacenderivat der Formel IV, für welches R_1 ein Sauerstoffatom darstellt, ist das mit der Nummer 13 057 R.P. bezeichnete Antibiotikum, das den Namen Daunorubicin erhalten hat. Seine Herstellung und seine physikalisch-chemischen Eigenschaften sind in der belgischen Patentschrift 632 391 (Beispiele 6 und 7) beschrieben. Es wurde inzwischen festgestellt, daß dieses Antibiotikum der Formel IV (R_1 = Sauerstoff) entspricht.

Die als Ausgangssubstanzen verwendeten Naphthacenderivate der allgemeinen Formel IV, zu welcher R_1 einen Rest

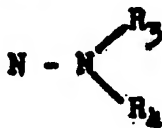


bedeutet, worin R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, werden durch Umsetzung eines Produkts der allgemeinen Formel



mit dem Daunorubicin nach den üblichen Methoden der Überführung von Ketonen in ihre funktionellen Derivate erhalten.

2. Zur Herstellung der Produkte der allgemeinen Formel I, für welche R_1 einen Rest



(worin R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen) bedeutet und R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzt, durch Umsetzung eines Produkts der allgemeinen Formel VI mit einem Produkt der allgemeinen Formel I, für welches R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzt und R_1 ein Sauerstoffatom darstellt, nach den üblichen Methoden zur Überführung von Ketonen in ihre funktionellen Derivate.

Man arbeitet vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise einem Alkohol (z.B. Äthanol) oder Dimethylformamid, unter schwachem Erhitzen des Reaktionsmediums.

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Produkte können gegebenenfalls in Additionssalze mit Säuren oder mit stickstoffhaltigen Basen, in Metallsalze oder in quaternäre Ammoniumderivate übergeführt werden.

Die Salze können durch Umsetzung der neuen Verbindungen mit Säuren oder Basen in geeigneten Lösungsmitteln erhalten werden. Als organische Lösungsmittel verwendet man beispielsweise Alkohole, Äther, Ketone oder chlorierte Lösungsmittel. Das gebildete Salz fällt, gegebenenfalls nach Einengen seiner Lösung, aus und wird durch Filtrieren oder Dekantieren abgetrennt.

Die quaternären Ammoniumderivate können durch Umsetzung der neuen Verbindungen mit Estern, gegebenenfalls in einem

organischen Lösungsmittel, bei gewöhnlicher Temperatur oder rascher durch schwaches Erhitzen erhalten werden.

Die neuen Naphthacenderivate der allgemeinen Formel I sowie ihre Salze und quaternären Ammoniumderivate besitzen interessante antitumorale Eigenschaften und weisen eine geringe Toxizität auf.

Sie haben sich als besonders wirksam gegen Leukämie L 1210 bei der Maus (intraperitoneale Verabreichung) erwiesen.

Die Versuche wurden mit 1 Monat alten, 18 bis 20 g wiegenden Mäusen durchgeführt, die auf intraperitonealem Wege mit 10^3 Zellen von Leukämie L 1210 geimpft waren und mit täglichen Dosen zwischen 0,5 und 5 mg/kg i.p. behandelt wurden.

Zum therapeutischen Gebrauch kann man die erfindungsgemäßen neuen Naphthacenderivate entweder in freier Form oder in Form von pharmazeutisch verwendbaren, d.h. bei den Gebrauchsdosen nicht toxischen Salzen und quaternären Ammoniumderivaten verwenden.

Als Beispiele für pharmazeutisch verwendbare Salze kann man die Salze von Mineralsäuren (wie beispielsweise die Hydrochloride, Sulfate, Nitrate, Phosphate) oder von organischen Säuren (wie beispielsweise die Acetate, Propionate, Succinate, Benzoate, Fumarate, Maleinate, Tartrate, Theophyllinacetate, Salicylate, Phenolphthalinate, Methylen-bis- β -oxynaphthoate), Metallsalze (wie beispielsweise die Natriumsalze) oder die Salze mit stickstoffhaltigen Basen nennen.

Als Beispiele für pharmazeutisch verwendbare quaternäre Ammoniumderivate kann man die Derivate von anorganischen oder organischen Estern, wie beispielsweise die Chlor-, Brom-

oder Jodmethyle, -Äthyle, -allyle oder -benzyle, die Methyl- oder Äthylsulfate, die Benzolsulfonate oder Substitutionsderivate dieser Verbindungen, nennen.

Die medizinischen Zusammensetzungen, die zumindest ein Produkt der Formel I in freier Form oder in Form von Salzen oder quaternären Ammoniumderivaten in reiner Form oder in Anwesenheit eines Verdünnungs- oder Umhüllungsmittels enthalten, stellen einen weiteren Gegenstand der Erfindung dar. In der Humantherapie kann der Mengenanteil an wirksamem Produkt je nach der gewünschten therapeutischen Wirkung variieren. Bei intravenöser Verabreichung liegt die Gebrauchsdosis im allgemeinen zwischen 2 und 20 mg/kg je Tag für einen Erwachsenen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Für die Produkte der allgemeinen Formel I, für welche R₁ ein Sauerstoffatom bedeutet, wird die Nomenklatur vereinfacht, indem

" 4-Methoxy-5,12-dioxo-6,9,11-trihydroxy-7-[2,3,6-O-tridesoxy-3-N-"Substituent"-amino-L-lyxohexosyl-(1)]-9-acetyl-5,7,8,9,10,12-hexahydronaphthacen"

durch "N-"Substituent"-daunorubicin"

ersetzt wird.

Beispiel 1

Man löst 0,5 g Daunorubicin-hydrochlorid in 100 ccm einer auf pH 10 gepufferten Lösung, deren Zusammensetzung je Liter die folgende ist:

Borsäure	6,184 g
Kaliumchlorid	7,456 g
1n-Natronlauge	88 ccm
destilliertes Wasser	ad 1 l

Man stellt den pH-Wert der so erhaltenen Daunorubicin-Lösung durch Zugabe von 1n-Natronlauge auf 10,2 ein und kühlt dann auf 0°C ab. Man rührt die Lösung unter Stickstoffatmosphäre sehr kräftig und setzt 0,001 Mol L-Leucin-N-carboxyanhydrid in auf -10°C abgekühlter Lösung in 5 ccm Aceton zu. Man rührt kräftig bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre während 5 Minuten. Man stellt anschließend den pH-Wert mit 1n-Schwefelsäure auf etwa 3,5 ein, rührt 15 Minuten und stellt dann mit 1n-Natronlauge einen pH-Wert von 7 ein.

Die Lyophilisation der so erhaltenen Lösung liefert ein rotes Pulver, das in 20 ccm eines Methanol-1,2-Dichloräthangemischs (1:1 Volumina) gelöst wird. Man filtriert die Lösung über 45 g Silicagel, das in einer Sküle mit einem Innendurchmesser von 20 mm enthalten ist. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 mm Hg) bei 50°C zur Trockne eingedampft, in Wasser aufgenommen und dann lyophilisiert.

Das erhaltene Pulver wird in 3 ccm eines Methanol-1,2-Dichloräthan-Gemischs (6:4 Volumina) gelöst und die Lösung in einer Sküle von 17 mm Durchmesser, die 40 g Silicagel enthält, chromatographiert. Die mit Hilfe eines Methanol-1,2-Dichloräthan-Gemischs (7:3 Volumina) eluierte Fraktion enthält das

chromatographisch reine N-L-Leucyldaunorubicin.

Das durch Einengen unter vermindertem Druck bis zur Trockne erhaltene N-L-Leucyldaunorubicin wird in Wasser, das 1 Äquivalent Chlorwasserstoffsäure enthält, gelöst. Die so erhaltene Lösung wird lyophilisiert. Man erhält so 0,3 g N-L-Leucyldaunorubicin-hydrochlorid.

N : 4,15% (Theorie: 4,13%)

Rf = 0,74 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Beispiel 2

Man löst 1,39 g Daunorubicin-hydrochlorid in 40 ccm Dimethylformamid. Man setzt 0,344 ccm Triäthylamin und 1,25 g N-Trityl-D-leucinat von N-Hydroxysuccinimid, das durch Kondensation von N-Trityl-D-leucin mit N-Hydroxysuccinimid in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid in einem Gemisch von Essigsäure-Äthylester-Dioxan hergestellt ist, zu. Man rührt 24 Stunden bei 20°C. Man engt unter vermindertem Druck (0,3 mm Hg) bei 50°C bis zur Trockne ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand in einem Gemisch von 1,2-Dichloräthan und Methanol (95:5 Volumina) auf. Man filtriert die Lösung über 120 g Silicagel in einer Säule von 2 cm Durchmesser. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 mm Hg) bei 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält so 1,75 g N-Trityl-D-leucyldaunorubicin.

Rf = 0,90 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Dieses Produkt wird in 100 ccm 75%-iger Essigsäure aufgenommen. Man rührt eine Stunde bei 20°C. Dann kühlt man das Reaktionsmedium auf 0°C ab und stellt den pH-Wert durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak (15n) auf 7 ein. Man filtriert das unlösliche Material ab, das reichlich mit destilliertem Wasser gewaschen wird. Man lyophilisiert das Filtrat und erhält 1,12 g N-D-Leucyldaunorubicin in einer Ausbeute von 71%.

N = 4,7% (Theorie: 4,37%)

Rf = 0,70 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Beispiel 3

Man arbeitet wie in Beispiel 1, geht jedoch von 2,2 g Daunorubicin-hydrochlorid, 500 ccm gepufferter Lösung, 0,691 g D-Leucin-N-carboxyanhydrid und 25 ccm Aceton aus und erhält so 200 mg N-D-Leucyl-daunorubicin-hydrochlorid. Rf = 0,70 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Beispiel 4

Man löst 100 mg Daunorubicin-hydrochlorid in 3 ccm Dimethylformamid. Man setzt 0,025 ccm Triäthylamin und 95 mg Trityl-L-phenylalaninat von N-Hydroxysuccinimid, das durch Kondensation von Trityl-L-phenylalanin mit N-Hydroxysuccinimid in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid in Dioxan hergestellt ist, zu.

Durch Weiterarbeiten wie in Beispiel 2 angegeben erhält man nacheinander:

181 mg N-Trityl-L-phenylalanyldaunorubicin

Rf = 0,90 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)]
und

77 mg N-L-Phenylalanyldaunorubicin-hydrochlorid

N = 3,8% (Theorie = 3,93%)

Rf = 0,83 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Beispiel 5

Man löst 100 mg Daunorubicin-hydrochlorid und 129 mg Diäthylamin-di-trityl-L-lysinat in 4 ccm Dimethylformamid.

Man setzt 27 mg N-Hydroxysuccinimid zu. Man kühlt auf 0°C und setzt dann 38 mg Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 4 Stunden bei 0°C und dann 20 Stunden bei 20°C. Man entfernt eine geringe Menge an unlöslichem Material durch Filtrieren. Man engt unter vermindertem Druck (0,3 mm Hg) bei 50°C zur Trockne ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand in einem Gemisch von 1,2-Dichloräthan und Methanol (95: 5 Volumina) auf. Man filtriert die Lösung über 12 g Silicagel, das sich in einer Säule mit einem Durchmesser von 12 mm befindet. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 mm Hg) bei 50°C zur Trockne eingengt. Man erhält 130 mg N-Ditrityl-L-lysyl-daunorubicin.
Rf = 0,85 [Silicagel;Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Der erhaltene Rückstand wird in 10 ccm 75%-iger Essigsäure aufgenommen. Man rührt eine Stunde bei 20°C. Dann kühlt man das Reaktionsgemisch auf 0°C ab und stellt den pH-Wert durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak (15n) auf 7 ein. Man filtriert das unlösliche Material ab, das reichlich mit destilliertem Wasser gewaschen wird, und nimmt es dann in einem Gemisch von 25 ccm destilliertem Wasser und 2,5 ml 0,1n-Salzsäure auf. Man entfernt unlösliches Material durch Filtrieren und lyophilisiert dann das Filtrat.

Man erhält 60 mg N-(N{-(Trityl-L-lysyl)-daunorubicin-dihydrochlorid.

N = 3,9% (Theorie = 4,32%)

Rf = 0,77 [Silicagel;Methanol-1,2-Dichloräthan(1:1 Volumina)].

Beispiel 6

Man arbeitet wie in Beispiel 1, geht jedoch von 2 g Daunorubicin-hydrochlorid, 500 ccm Pufferlösung, 0,690 g L-Phenyl-

glycin-N-carboxyanhydrid und 15 ccm Dioxan aus und erhält so 550 mg N-L-Phenylglycyldaunorubicin-hydrochlorid.
N = 3,85% (Theorie = 4,01%)
Rf = 0,84 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Beispiel 7

Man löst 0,53 g N-L-Leucyldaunorubicin-hydrochlorid in 60 ccm Äthylalkohol mit einem Gehalt von 2,5% Essigsäure. Man setzt 0,072 g Thiosemicarbazid zu und erhitzt dann 4 Stunden unter Rühren bei 40°C. Man rührt anschließend 13 Stunden bei 20°C. Man engt unter vermindertem Druck (20 mm Hg) bei 45°C zur Trockne ein. Man nimmt den trockenen Rückstand in 100 ccm destilliertem Wasser auf. Dann lyophilisiert man die erhaltene Lösung.

Man erhält so 0,555 g 4-Methoxy-5,12-dioxo-6,9,11-trihydroxy-7-[2,3,6-O-trideoxy-3-N-L-leucylamino-L-lyxohexosyl-(1)]-9-(1-thiosemicarbazono-Äthyl)-5,7,8,9,10,12-hexahydronaphacen-hydrochlorid.

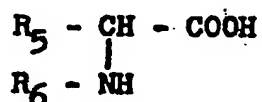
N = 9,3% (Theorie = 9,33%)
Rf = 0,70 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

[illegible]COc1ccc2c(=O)c3c(O)c(C(C)(O)C(=O)OCC(C)(O)CC)cc(O)c3cc2=O
$$\text{N} - \text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}_3 \\ \searrow \text{R}_4 \end{array}$$
$$\begin{array}{c} R_5 - CH - CO \\ | \\ R_6 - NH \end{array}$$

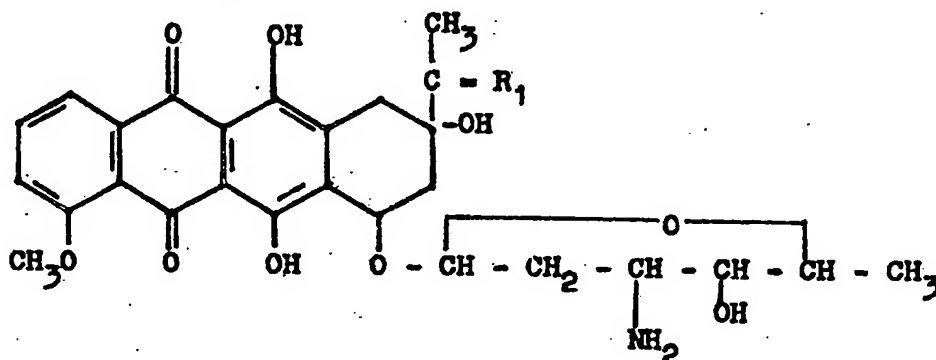
90.9828 / 1690

Aralkylrest, einen Heterocyclylrest oder einen Heterocyclylalkylrest bedeutet und R_6 ein Wasserstoffatom darstellt oder zusammen mit R_5 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bildet, sowie deren Salze und quaternäre Ammoniumderivate.

2. Verfahren zur Herstellung der Produkte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Aminosäure der allgemeinen Formel

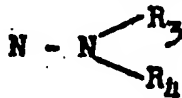


in der R_5 und R_6 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, oder eines ihrer Derivate mit einem Naphthacenderivat der allgemeinen Formel

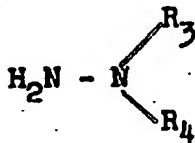


in der R_1 die oben angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltenen Produkte in Salze oder quaternäre Ammoniumderivate überführt.

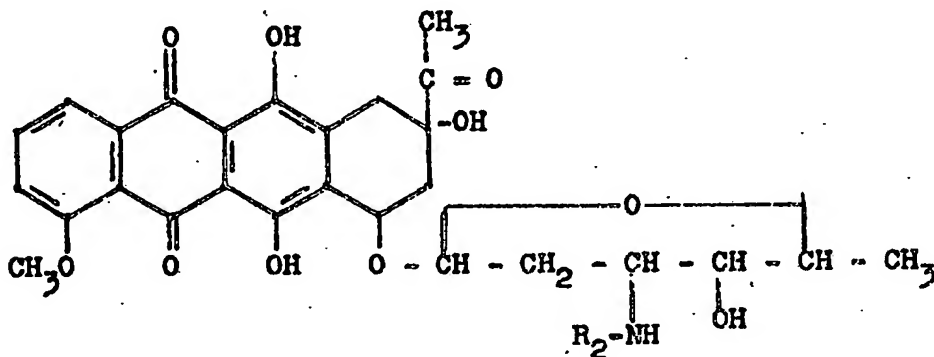
3. Abänderung des Verfahrens zur Herstellung der Produkte nach Anspruch 1, für welche R_1 einen Rest der Formel



in der R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, darstellt und R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzt, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Produkt der allgemeinen Formel



in der R_3 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Naphthacenderivat der allgemeinen Formel



in der R_2 die oben angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltenen Produkte in Salze oder quaternäre Ammoniumderivate überführt.

4. Pharmazeutische Zusammensetzungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an zumindest einem der Produkte nach Anspruch 1 als Wirksubstanz.

BAD ORIGINAL